

기관고유연구사업 최종보고서

편집순서 1 : 겉표지 (앞면)

(과제번호 :)

연구과제명 (국문)

microRNA profile을 이용한 전이암 원발부위 진단 도구 개발

연구과제명 (영문)

microRNA predictor for primary tissue origin of adenocarcinomas of unknown primary

과제책임자 : 바이오분자기능연구과 김학균

국 립 암 셴 터

편집순서 1 : 겉표지 (측면, 뒷면)

	<p>↑ 5cm ↓</p>
	<p>과 제 명</p> <p>micro- RNA profile을 이용한 전이암 원발부위 진단 도구 개발</p>
<div data-bbox="252 1086 1125 1653" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: 80%;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. 이 보고서는 국립암센터 기관고유연구 사업 최종보고서입니다. 2. 이 보고서 내용을 인용할 때에는 반드시 국립암센터 연구사업 결과임을 밝혀야 합니다. <p style="text-align: center;">(14 pont, 고딕체)</p> </div> <p style="text-align: center; margin-top: 20px;">↑ 6cm ↓</p>	<p>국 립 암 센 터</p> <p>↑ 3cm ↓</p>

편집순서 2 : 제출문

제 출 문

국립암센터 원장 귀하

이 보고서를 기관고유연구사업 “microRNA profile을 이용한 전이암 원발 부위 진단 도구 개발” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

2012. 11. 8

국립암센터

과제책임자 : 김학균

편집순서 3 : 목차

목 차

< 요약 문 >

(한글) microRNA profile을 이용한 전이암 원발부위 진단 도구 개발

(영문) microRNA predictor for primary tissue origin of adenocarcinomas of unknown primary

1. 연구의 최종목표
2. 연구의 내용 및 결과
3. 연구결과 고찰 및 결론
4. 연구성과 및 목표달성도
5. 연구결과의 활용계획
6. 참고문헌
7. 첨부서류

※ 여러개의 세부과제로 과제가 구성된 경우 위 목차와 동일하게 세부과제별로 작성함

(I. 총괄과제, II. 제1세부과제, III. 제2세부과제.....)

편집순서 4 : 요약문 (한글)

< 요약 문 >

연구분야(코드)	I4	과제번호	
과제명	microRNA profile을 이용한 전이암 원발부위 진단 도구 개발		
연구기간/연구비 (천원)	합계	2011년 2월 일 ~2012년 12월 일	95,000
	1차년도	2011년 2월 일 ~2011년 12월 일	50,000
	2차년도	2012년 1월 일 ~2012년 12월 일	45,000
과제책임자	성명	김학균	
	소속	바이오분자기능연구과	
색인단어	국문	전이암, 원발부위불명, microRNA	
	영문	metastasis, unknown primary, microRNA	

◆ 연구목표

- 최종목표: 원발부위불명 전이암의 원발부위 예측을 위한 microRNA profile 동정
- 2차년도: 원발암조직의 tissue origin 을 예측하는 microRNA microarray predictor 동정

◆ 연구내용 및 방법

- Affymetrix microRNA microarray 를 이용하여 한국인 호발 고형암의 comprehensive microRNA profile database 를 생성, 이 database 의 분석을 통해 각 원발부위 종양조직들을 구분할 수 있는 microRNA profile을 동정, 이미 원발부위를 알고 있는 전이암 동결조직 (metastases) 을 얻고 이에 대해 동일한 microRNA microarray 분석을 수행하여, 이를 통해 상기 원발부위불명 전이암의 원발부위 진단 예측모델을 전이병소에 적용.
- 원발성 폐선암과 전이성 폐암 간 differential microRNA 를 이용한 예측모델을 생성하여 validation set (lung metastases, 전이병소) 에 적용하였을 때, 폐선암이 유방암 (100%), 대장암 (66.7%), 갑상샘암 (100%) 과 각각 잘 감별되는 경향을 보였음

-복부에 생기는 흔한 원발암 (간내담도암, 위장관암 (위암, 대장암), 췌장암, 난소암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암) 의 tissue of origin 간 differential microRNA 201 개를 동정하고 이를 기반으로 nearest centroid 예측모델을 생성, validation set (liver metastasectomy, 전이병소)에 적용하였을 때, 전이병소에서의 원발부위 예측정확도 (accuracy) 83.3 % 의 우수한 예측결과를 얻음

◆ 연구성과

-정량적 성과

구분	달성치/목표치 ¹⁾	달성도(%)
SCI 논문 편수		
IF 합		
기타 성과		

1) 총연구기간내 목표 연구성과로 기 제출한 값

-정성적 성과

한국인 호발 고형암의 comprehensive microRNA profile database 를 생성

◆ 참여연구원
(최종연도 참여인원)

성 명

편집순서 5 : 요약문 (영문)

Project Summary

Title of Project	microRNA predictor for primary tissue origin of adenocarcinomas of unknown primary
Key Words	metastasis, unknown primary, microRNA
Project Leader	Dr. Hark Kyun Kim, MD PhD
Associated Company	N/A

Lung and liver are frequent sites for metastasis of common adenocarcinomas. Sole metastasis in these organs often poses a challenging situation in the clinic, because conventional pathologic examination cannot diagnose tissue origin at 100% accuracy, especially if biopsy samples are small and poorly differentiated.

In this study, we profiled common adenocarcinomas for microRNA using Affymetrix microarrays, and validated microRNA profiles using metastasectomy samples. We identified 201 microRNAs differentially expressed between cancers arising from cholangiocarcinomas, stomach, colon, pancreas, ovary, endometrium, kidney, and prostate. When these 201 differential microRNAs were applied to metastasectomy samples, tissue origin was correctly identified in 83.3% of validation samples. Here we present microRNA profiles differentially expressed among common primary adenocarcinomas and propose them as a tool for predicting the tissue origin of intrahepatic adenocarcinomas of unknown primary.

편집순서 6 : 연구결과

1. 연구의 최종목표

- 원발부위불명 전이암의 원발부위 예측을 위한 microRNA profile 동정

2. 연구의 내용 및 결과

- 복부에 생기는 흔한 원발암 (간내담도암, 위장관암 (위암, 대장암), 췌장암, 난소암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암)의 tissue of origin 간 differentially expressed microRNA (n=201) 를 동정, 이를 기반으로 nearest centroid 예측모델을 생성하고 validation set (liver metastasectomy, 간전이병소)에 적용하였을 때 전이병소에서의 원발부위 예측정확도 (accuracy) 83.3 % 의 높은 예측력을 보임

1. 원발성 폐선암과 유방암의 감별

-유방암은 한국인 여성에서 두 번째로 흔한 암이며, 흔히 폐전이를 유발하며 그 중 상당수는 sole metastasis 로 원발성 폐암과의 감별이 임상적으로 문제가 됨.

-연구 내용 및 결과:

원발성 폐선암으로 진단된 동결조직과 원발성 유방암으로 진단된 동결조직을 microRNA profiling 한 후 F-test 로 differentially expressed microRNA (feature selection $P < 0.001$) 동정

동정된 microRNA 를 기반으로, compound covariate predictor (CCP), linear discriminant analysis (LDA), nearest neighbor (NN), nearest centroid (NC), support vector machine (SVM) 등 machine learning algorithm 을 이용한 조직 기원에 대한 predictor 생성

predictor 를 training set 에 대입하여 leave-one-out cross validation 을 시행한 결과 다음과 같이 폐암과 유방암을 유의하게 ($p < 0.05$) 구분하는 결과를 얻음.

the compound covariate predictor has p-value of < 0.01

the diagonal linear discriminant analysis classifier has p-value of < 0.01

the 1-nearest neighbor classifier has p-value of < 0.01

the 3-nearest neighbors classifier has p-value of < 0.01

the nearest centroid classifier has p-value of < 0.01

the support vector machines classifier has p-value of < 0.01

본 연구는 원발암을 training set 으로 하여 predictive model을 만들고, 이를 폐와 간에 실제로 전이를 유발한 전이암의 수술조직 (metastasesctomy) 에 적용하여 원발부위를 정확히 예측하였는지를 평가하여 predictive model 의 임상적용성을 평가하는 방법을 사용함

이같이 가장 cross validation accuracy 가 높은 predictor 인 compound covariate predictor 를 validation set 에 적용하였을 때 전이병소에서의 원발부위 예측정확도 (accuracy) 100% 의 결과를 얻음.

아래에 differential microRNA를 정리함 (Table 1)

Table 1. microRNAs differentially expressed between breast and lung cancers, at feature selection $P < 0.001$

	UniqueID	p	Breast	Lung	Breast/Lung ratio
1	hsa-miR-23b_st	< 1e-07	10634	14925	0.71
2	hsa-miR-223_st	< 1e-07	34	162	0.21
3	hsa-miR-29a_st	4.40E-06	2190	5044	0.43
4	hsa-miR-326_st	1.50E-05	6	21	0.28
5	hsa-miR-221_st	3.24E-05	3635	6337	0.57
6	hsa-miR-146b-5p_st	6.46E-05	893	2466	0.36
7	hsa-miR-27b_st	0.0001507	2056	4305	0.48
8	hsa-miR-146b-3p_st	0.0002679	15	51	0.29
9	hsa-miR-26a_st	0.0003009	16126	19209	0.84
10	hsa-miR-29b_st	0.0004608	13	62	0.21
11	hsa-miR-222_st	0.0006502	3063	5578	0.55
12	hsa-miR-4291_st	0.0007731	2	2	0.79
13	hsa-miR-146a_st	0.0009193	1418	2888	0.49
14	hsa-miR-33b-star_st	0.0008057	8	4	2.01
15	hsa-miR-3148_st	0.0007957	5	3	1.62
16	hsa-miR-193b-star_st	0.0007122	130	44	3
17	hsa-miR-365-star_st	0.0006719	21	9	2.41
18	hsa-miR-675_st	0.0006717	47	11	4.07
19	hsa-miR-149_st	0.0005802	438	113	3.88
20	hsa-miR-196b_st	0.000535	32	5	6.97
21	hsa-miR-10b_st	0.0005199	619	135	4.58
22	hsa-miR-25_st	0.0004058	3815	2205	1.73
23	hsa-miR-193a-3p_st	0.000234	124	33	3.71
24	hsa-miR-425_st	0.0001803	4831	2567	1.88
25	hsa-miR-196a_st	0.0001714	536	23	23.26
26	hsa-miR-106b-star_st	0.0001509	626	311	2.01
27	hsa-miR-4316_st	0.0001389	4	3	1.35
28	hsa-miR-25-star_st	0.0001095	180	56	3.19
29	hsa-miR-193b_st	0.0001049	3040	1103	2.76
30	hsa-miR-193a-5p_st	5.95E-05	1003	399	2.52
31	hsa-miR-10b-star_st	5.00E-07	35	5	6.77
32	hsa-miR-615-3p_st	< 1e-07	78	6	12.41

2. 원발성 폐암과 대장암/갑상샘암의 감별

-대장암과 갑상샘암 역시 우리나라에서 빈도가 계속 증가하고 있으며, 폐전이를 자주 유발하므로 원발성 폐암의 감별이 임상적으로 중요

-연구 내용 및 결과:

원발성 폐선암으로 진단된 동결조직과 원발성 대장암으로 진단된 동결조직을 microRNA profiling 한 후 F-test 로 differentially expressed microRNA (feature selection $P < 0.001$) 동정

동정된 microRNA 를 기반으로, compound covariate predictor (CCP), linear discriminant analysis (LDA), nearest neighbor (NN), nearest centroid (NC), support vector machine (SVM) 등 machine learning algorithm 을 이용한 조직 기원에 대한 predictor 생성

predictor 를 training set 에 대입하여 leave-one-out cross validation 을 시행한 결과 다음과 같이 폐암과 대장암을 유의하게 ($p < 0.05$) 구분하는 결과를 얻음.

the compound covariate predictor has p-value of < 0.01

the diagonal linear discriminant analysis classifier has p-value of < 0.01

the 1-nearest neighbor classifier has p-value of < 0.01

the 3-nearest neighbors classifier has p-value of < 0.01

the nearest centroid classifier has p-value of < 0.01

the support vector machines classifier has p-value of < 0.01

이같은 결과를 토대로 validation set 에 적용 시 모든 predictor 에서 전이병소에서의 원발부위 예측 정확도 (accuracy) 66.7% 의 결과를 얻음

아래에 differential microRNA를 정리함 (Table 2)

Table 2-1. microRNAs differentially expressed between colon and lung cancer at feature selection $P < 0.001$

	UniqueID	p	Colon	Lung	Colon/Lung ratio
1	hsa-miR-181b_st	6.00E-07	1082	4136	0.26
2	hsa-let-7e_st	9.00E-07	1128	9203	0.12
3	hsa-miR-181a_st	9.00E-07	2924	8305	0.35
4	hsa-miR-23b_st	1.00E-06	8863	14925	0.59
5	hsa-miR-99a_st	2.30E-06	246	2425	0.1
6	hsa-miR-125b_st	2.40E-06	2375	9955	0.24
7	hsa-miR-181a-2-star_st	2.40E-06	32	260	0.12
8	hsa-let-7a_st	2.80E-06	10811	18995	0.57
9	hsa-miR-30a-star_st	4.10E-06	8	195	0.043
10	hsa-miR-574-3p_st	5.70E-06	949	2595	0.37
11	hsa-miR-125b-2-star_st	5.90E-06	7	79	0.087
12	hsa-miR-125a-5p_st	6.20E-06	2280	7542	0.3

13	hsa-miR-139-5p_st	8.40E-06	16	221	0.073
14	hsa-miR-26a_st	2.68E-05	11763	19209	0.61
15	hsa-miR-146b-3p_st	3.59E-05	6	51	0.12
16	hsa-miR-342-5p_st	4.60E-05	49	375	0.13
17	hsa-miR-1301_st	4.62E-05	89	264	0.34
18	hsa-miR-27b-star_st	4.93E-05	35	163	0.22
19	hsa-miR-100_st	5.77E-05	626	3905	0.16
20	hsa-miR-99b-star_st	7.01E-05	31	152	0.21
21	hsa-miR-29b-2-star_st	7.06E-05	47	380	0.12
22	hsa-let-7c_st	7.31E-05	9060	17317	0.52
23	hsa-miR-628-3p_st	7.57E-05	44	148	0.3
24	hsa-miR-30c-2-star_st	8.33E-05	4	43	0.09
25	hsa-miR-3065-5p_st	0.0001166	6	67	0.092
26	hsa-let-7b_st	0.00016	15137	25726	0.59
27	hsa-miR-150_st	0.0001746	462	3446	0.13
28	hsa-miR-99b_st	0.0002064	1431	4081	0.35
29	hsa-miR-29c-star_st	0.0002111	13	72	0.19
30	hsa-let-7d_st	0.0002494	6772	12035	0.56
31	hsa-miR-708_st	0.0002812	112	700	0.16
32	hsa-miR-497_st	0.0002827	113	434	0.26
33	hsa-miR-214_st	0.0002853	892	3073	0.29
34	hsa-miR-149_st	0.0003302	17	113	0.15
35	hsa-miR-195_st	0.0004246	1492	5145	0.29
36	hsa-miR-197_st	0.0005096	119	276	0.43
37	hsa-miR-4325_st	0.0006152	2	3	0.74
38	hsa-miR-146b-5p_st	0.0006235	742	2466	0.3
39	hsa-miR-125a-3p_st	0.0007102	34	119	0.29
40	hsa-let-7i_st	0.0007135	4128	7238	0.57
41	hsa-miR-30e-star_st	0.0007167	22	89	0.25
42	hsa-miR-4329_st	0.0009113	4	11	0.36
43	hsa-miR-328_st	0.0009162	14	40	0.36
44	hsa-miR-92b_st	0.0009177	210	627	0.33
45	hsa-miR-183_st	0.0009291	177	638	0.28
46	hsa-miR-1228-star_st	0.0007315	3576	1338	2.67
47	hsa-miR-196b-star_st	0.0007306	31	5	6.33
48	hsa-miR-1226-star_st	0.0007151	38	9	4.43
49	hsa-miR-3161_st	0.0006695	4	2	2.21
50	hsa-miR-483-3p_st	0.0006388	6	3	1.91
51	hsa-miR-4316_st	0.000585	4	3	1.42
52	hsa-miR-4259_st	0.0005287	6	3	2.25
53	hsa-miR-1914-star_st	0.000521	13	4	3.18
54	hsa-miR-1909-star_st	0.0005087	50	16	3.05
55	hsa-miR-3141_st	0.0004928	1264	513	2.47
56	hsa-miR-720_st	0.0004884	1238	267	4.64
57	hsa-miR-4322_st	0.0004652	53	15	3.42
58	hsa-miR-665_st	0.0004461	256	22	11.92
59	hsa-miR-1246_st	0.0004355	1451	93	15.55
60	hsa-miR-7_st	0.0003774	71	6	12.76
61	hsa-miR-4285_st	0.0003521	5	3	1.61
62	hsa-miR-1285_st	0.0003476	81	20	4.02
63	hsa-miR-1915_st	0.0003343	11136	4542	2.45
64	hsa-miR-3122_st	0.0002803	4	2	1.85
65	hsa-miR-1913_st	0.0002479	19	6	3.06
66	hsa-miR-4284_st	0.0002285	497	100	4.97
67	hsa-miR-1203_st	0.0002191	5	2	1.86

68	hsa-miR-378c_st	0.0002144	1939	467	4.16
69	hsa-miR-3125_st	0.0002053	5	2	2.36
70	hsa-miR-1183_st	0.0001998	40	10	4.11
71	hsa-miR-1224-5p_st	0.0001973	124	18	6.96
72	hsa-miR-422a_st	0.0001884	1204	226	5.33
73	hsa-miR-675-star_st	0.0001795	9	4	2.07
74	hsa-miR-4253_st	0.0001751	42	9	4.65
75	hsa-miR-4270_st	0.0001387	3197	838	3.82
76	hsa-miR-378_st	0.000132	3309	815	4.06
77	hsa-miR-498_st	0.0001172	25	5	4.78
78	hsa-miR-3175_st	0.0001073	442	36	12.17
79	hsa-miR-4281_st	0.0001032	2265	692	3.27
80	hsa-miR-921_st	9.49E-05	10	4	2.98
81	hsa-miR-943_st	9.15E-05	35	8	4.39
82	hsa-miR-939_st	8.87E-05	161	43	3.72
83	hsa-miR-762_st	8.56E-05	5805	2243	2.59
84	hsa-miR-623_st	7.85E-05	8	3	2.53
85	hsa-miR-920_st	6.58E-05	11	4	2.57
86	hsa-miR-1471_st	6.09E-05	9	3	2.64
87	hsa-miR-640_st	5.65E-05	6	3	2.31
88	hsa-miR-659_st	4.31E-05	11	4	3.15
89	hsa-miR-149-star_st	3.83E-05	5182	1574	3.29
90	hsa-miR-4299_st	3.72E-05	52	7	8.05
91	hsa-miR-1308_st	3.24E-05	20153	2314	8.71
92	hsa-miR-194_st	2.49E-05	21419	686	31.23
93	hsa-miR-1225-5p_st	2.46E-05	257	63	4.1
94	hsa-miR-192_st	2.35E-05	14725	307	48
95	hsa-miR-4257_st	2.33E-05	25	6	4.55
96	hsa-miR-1182_st	2.31E-05	8	3	3.18
97	hsa-miR-371-5p_st	2.17E-05	17	4	4.07
98	hsa-miR-1291_st	1.99E-05	13	4	3.13
99	hsa-miR-1268_st	1.29E-05	1815	481	3.78
100	hsa-miR-198_st	1.18E-05	14	4	3.89
101	hsa-miR-150-star_st	8.70E-06	157	47	3.35
102	hsa-miR-1972_st	8.50E-06	216	22	9.95
103	hsa-miR-1207-5p_st	5.50E-06	2981	584	5.1
104	hsa-miR-373-star_st	4.80E-06	7	3	2.59
105	hsa-miR-194-star_st	4.10E-06	295	4	68.2
106	hsa-miR-4327_st	3.00E-06	23	5	4.84
107	hsa-miR-936_st	2.80E-06	39	3	11.77
108	hsa-miR-192-star_st	2.10E-06	677	6	119.96
109	hsa-miR-1273d_st	1.80E-06	135	13	10.66
110	hsa-miR-4271_st	1.10E-06	56	7	7.5
111	hsa-miR-1202_st	8.00E-07	317	30	10.48
112	hsa-miR-612_st	4.00E-07	15	3	5.54
113	hsa-miR-663b_st	3.00E-07	431	13	32.47
114	hsa-miR-711_st	3.00E-07	14	3	4.96
115	hsa-miR-3132_st	2.00E-07	6	2	2.77
116	hsa-miR-765_st	2.00E-07	14	3	4.21
117	hsa-miR-215_st	2.00E-07	636	4	153.99
118	hsa-miR-3173_st	2.00E-07	11	3	3.95
119	hsa-miR-3162_st	1.00E-07	715	133	5.36
120	hsa-miR-1201_st	< 1e-07	253	5	55.98
121	hsa-miR-492_st	< 1e-07	39	3	12.03
122	hsa-miR-3131_st	< 1e-07	41	4	11.69

123	hsa-miR-552_st	< 1e-07	195	3	75.45
124	hsa-miR-592_st	< 1e-07	39	2	16.28
125	hsa-miR-3198_st	< 1e-07	17	3	6.24
126	hsa-miR-1973_st	< 1e-07	2497	129	19.35
127	hsa-miR-622_st	< 1e-07	265	3	84.74

한편 갑상샘암과 원발성 폐암의 감별 역시 validation set 에서 100% 가능하였음. 아래에 양 군을 감별하는 microRNA를 정리하였음 (Table 2-2)

Table 2-2. microRNAs differentially expressed between colon and lung cancer at feature selection $P < 0.001$

	UniqueID	p	Lung	Thyroid	Lung/thyroid
	hsa-miR-222-star_st	< 1e-07	2	17	0.12
2	hsa-miR-424_st	< 1e-07	4	36	0.1
3	hsa-miR-4324_st	< 1e-07	5	33	0.14
4	hsa-let-7g-star_st	< 1e-07	3	11	0.31
5	hsa-miR-99a-star_st	< 1e-07	3	19	0.17
6	hsa-miR-31-star_st	< 1e-07	11	232	0.047
7	hsa-let-7i-star_st	< 1e-07	12	77	0.16
8	hsa-miR-598_st	< 1e-07	3	16	0.18
9	hsa-miR-125b-1-star_st	2.00E-07	16	140	0.12
10	hsa-miR-324-3p_st	3.00E-07	224	510	0.44
11	hsa-miR-181d_st	5.00E-07	321	826	0.39
12	hsa-let-7c-star_st	5.00E-07	3	7	0.39
13	hsa-miR-3122_st	5.00E-07	2	4	0.57
14	hsa-miR-1251_st	5.00E-07	2	15	0.16
15	hsa-miR-130a_st	7.00E-07	1230	2897	0.42
16	hsa-miR-99a_st	8.00E-07	2425	5721	0.42
17	hsa-miR-101-star_st	1.00E-06	3	7	0.38
18	hsa-miR-95_st	1.00E-06	3	20	0.17
19	hsa-miR-221_st	1.40E-06	6337	13572	0.47
20	hsa-miR-141-star_st	1.40E-06	2	5	0.43
21	hsa-miR-24-1-star_st	1.40E-06	4	14	0.28
22	hsa-miR-346_st	1.60E-06	28	94	0.3
23	hsa-miR-30a_st	1.80E-06	1096	4767	0.23
24	hsa-miR-30a-star_st	2.60E-06	195	894	0.22
25	hsa-miR-30c-2-star_st	2.90E-06	43	266	0.16
26	hsa-miR-1299_st	3.10E-06	3	24	0.14
27	hsa-miR-140-5p_st	4.90E-06	85	294	0.29
28	hsa-miR-125b_st	4.90E-06	9955	16087	0.62
29	hsa-miR-29b_st	6.00E-06	62	378	0.16
30	hsa-miR-125b-2-star_st	7.40E-06	79	258	0.31
31	hsa-miR-551b_st	7.50E-06	6	85	0.067
32	hsa-miR-221-star_st	7.60E-06	44	242	0.18
33	hsa-miR-181c-star_st	1.07E-05	18	99	0.18
34	hsa-miR-222_st	1.11E-05	5578	11332	0.49
35	hsa-miR-138_st	1.17E-05	85	1989	0.043

36	hsa-miR-218_st	2.04E-05	3	22	0.15
37	hsa-miR-103-2-star_st	2.38E-05	5	16	0.3
38	hsa-miR-101_st	6.70E-05	5	15	0.35
39	hsa-miR-328_st	7.70E-05	40	88	0.45
40	hsa-miR-627_st	0.0001009	3	5	0.55
41	hsa-miR-324-5p_st	0.0001196	416	975	0.43
42	hsa-let-7i_st	0.0001453	7238	11514	0.63
43	hsa-miR-15a_st	0.0001818	817	1827	0.45
44	hsa-miR-31_st	0.0002272	1205	7236	0.17
45	hsa-miR-592_st	0.0003088	2	7	0.35
46	hsa-miR-20a-star_st	0.0003499	2	4	0.63
47	hsa-miR-542-5p_st	0.0004002	15	98	0.16
48	hsa-miR-219-2-3p_st	0.0005716	2	3	0.76
49	hsa-miR-146b-3p_st	0.0006221	51	433	0.12
50	hsa-miR-19b-1-star_st	0.0006653	3	4	0.65
51	hsa-let-7e-star_st	0.0008619	6	18	0.36
52	hsa-miR-589-star_st	0.0009855	20	8	2.4
53	hsa-miR-326_st	0.0007616	21	9	2.46
54	hsa-miR-2861_st	0.0007608	4048	2298	1.76
55	hsa-miR-638_st	0.0005924	5005	3170	1.58
56	hsa-miR-501-5p_st	0.0005683	131	65	2.03
57	hsa-miR-320c_st	0.0005442	4884	3338	1.46
58	hsa-miR-1826_st	0.0005351	10723	7785	1.38
59	hsa-miR-92a_st	0.0003646	7396	5194	1.42
60	hsa-miR-1915_st	0.0003013	4542	2594	1.75
61	hsa-miR-183_st	0.0002798	638	169	3.77
62	hsa-miR-15b_st	0.0002298	3864	2148	1.8
63	hsa-miR-320a_st	0.000226	5238	3466	1.51
64	hsa-miR-320b_st	0.0001753	4853	3194	1.52
65	hsa-miR-767-3p_st	0.0001316	3	2	1.39
66	hsa-miR-146a_st	0.0001259	2888	1221	2.37
67	hsa-miR-150_st	9.41E-05	3446	559	6.16
68	hsa-miR-574-3p_st	9.32E-05	2595	1486	1.75
69	hsa-miR-572_st	7.89E-05	96	32	3.01
70	hsa-miR-505-star_st	6.93E-05	180	84	2.14
71	hsa-miR-425_st	4.66E-05	2567	1402	1.83
72	hsa-miR-28-5p_st	3.30E-05	1400	646	2.17
73	hsa-miR-182_st	2.28E-05	3204	1148	2.79
74	hsa-miR-3195_st	2.15E-05	203	82	2.49
75	hsa-miR-342-5p_st	1.77E-05	375	179	2.1
76	hsa-miR-10a_st	4.80E-06	825	159	5.18
77	hsa-miR-224_st	2.90E-06	244	38	6.46
78	hsa-miR-191_st	7.00E-07	11036	7536	1.46
79	hsa-miR-23a_st	3.00E-07	16502	12405	1.33
80	hsa-miR-155_st	2.00E-07	3977	1138	3.49
81	hsa-miR-455-3p_st	2.00E-07	1557	546	2.85
82	hsa-let-7b_st	1.00E-07	25726	16886	1.52
83	hsa-miR-28-3p_st	1.00E-07	1000	315	3.17
84	hsa-miR-210_st	< 1e-07	1021	121	8.45
85	hsa-miR-342-3p_st	< 1e-07	4871	2093	2.33

3. 원발성 간내담도암 (intrahepatic cholangiocarcinoma) 와 위장관암의 감별

-기술의 원천성: 원발성 간내담도암 (intrahepatic cholangiocarcinoma) 은 구미엔 매우 드문암이나 우리나라에서는 그렇게 드물지 않은데, 특이적인 면역염색 마커가 존재하지 않기 때문에 분화가 나쁜 생검조직인 경우 전이성 선암과의 감별진단이 어려운 경우가 있음. 빈도가 낮다보니 최근 구미지역에서 개발되고 있는 molecular prediction tool 의 database 에서도 간내담도암은 제외되는 상황이 발생하고 있는데 [ref 1], 우리나라 등 아시아 지역에서는 상대적으로 중요한 암이기 때문에 이를 전이성 선암과 감별하는 microRNA profile을 동정하는 것은 매우 중요하며, 이들을 잘 감별하는 본 기술의 원천성은 높다고 생각됨

-연구 내용 및 결과:

원발성 간내담도암으로 진단된 동결조직과 원발성 위/대장암으로 진단된 동결조직을 microRNA profiling 한 후 F-test 로 differentially expressed microRNA (feature selection $P < 0.01$) 동정

동정된 microRNA 를 기반으로, compound covariate predictor (CCP), linear discriminant analysis (LDA), nearest neighbor (NN), nearest centroid (NC), support vector machine (SVM) 등 machine learning algorithm 을 이용한 조직 기원에 대한 predictor 생성

predictor 를 training set 에 대입하여 leave-one-out cross validation 을 시행한 결과 다음과 같이 담도암과 대장암을 대부분의 predictor 에서 유의하게 ($p < 0.05$) 구분하는 결과를 얻음

the compound covariate predictor has p-value of 0.01

the diagonal linear discriminant analysis classifier has p-value of 0.01

the 1-nearest neighbor classifier has p-value of 0.15

the 3-nearest neighbors classifier has p-value of 0.03

the nearest centroid classifier has p-value of 0.03

the support vector machines classifier has p-value of 0.05

이같은 결과를 토대로, 가장 cross validation accuracy 가 높은 predictor 인 compound covariate predictor 를 validation set 에 적용하였을 때 전이병소에서의 원발부위 예측정확도 (accuracy) 83.3 % 의 결과를 얻음

아래에 differential microRNA를 정리함 (Table 3)

Table 3. microRNAs differentially expressed between intrahepatic cholangiocarcinoma and GI tract cancers at feature selection $P < 0.01$

	UniqueID	p	Cholangio	GI	Cholangio/GI
1	hsa-miR-200a_st	6.00E-06	556	3264	0.17
2	hsa-miR-196a_st	0.0002623	40	403	0.1
3	hsa-miR-429_st	0.0003546	13	122	0.1
4	hsa-miR-194-star_st	0.0004341	23	250	0.092
5	hsa-miR-200a-star_st	0.0007751	80	411	0.19

6	hsa-miR-200b_st	0.0010098	1203	5381	0.22
7	hsa-miR-146a_st	0.0014942	685	2818	0.24
8	hsa-miR-200b-star_st	0.0018112	390	1555	0.25
9	hsa-miR-200c-star_st	0.0020384	5	29	0.16
10	hsa-miR-192_st	0.0024091	4316	1317 2	0.33
11	hsa-miR-194_st	0.0025345	7339	1904 9	0.39
12	hsa-miR-148a_st	0.0033434	94	616	0.15
13	hsa-miR-192-star_st	0.0047693	143	581	0.25
14	hsa-miR-141_st	0.0059965	26	711	0.037
15	hsa-miR-25_st	0.0061579	1537	3065	0.5
16	hsa-miR-552_st	0.007532	2	71	0.029
17	hsa-miR-196b_st	0.0077019	3	38	0.068
18	hsa-miR-375_st	0.0080571	40	1816	0.022
19	hsa-miR-1184_st	0.0080863	3	7	0.47
20	hsa-miR-126_st	0.0090846	3948	7006	0.56
21	hsa-miR-4303_st	0.0098978	3	2	1.34
22	hsa-miR-193b_st	0.0088628	1746	657	2.66
23	hsa-miR-1911-star_st	0.0085041	3	2	1.39
24	hsa-miR-181b_st	0.0070016	2858	1425	2.01
25	hsa-miR-519c-3p_st	0.006787	2	2	1.26
26	hsa-miR-181a_st	0.006307	5551	3162	1.76
27	hsa-miR-423-5p_st	0.0062909	722	384	1.88
28	hsa-miR-1271_st	0.0058645	263	92	2.85
29	hsa-let-7a-2-star_st	0.0055156	6	3	2.09
30	hsa-miR-30c_st	0.0050276	3639	1761	2.07
31	hsa-miR-222_st	0.0047097	9414	5510	1.71
32	hsa-miR-3166_st	0.0041329	5	3	1.52
33	hsa-miR-4288_st	0.0033713	8	5	1.57
34	hsa-miR-30c-2-star_st	0.0025688	156	13	11.62
35	hsa-miR-103-as_st	0.0022758	14	5	2.78
36	hsa-miR-31-star_st	0.002145	277	9	29.72
37	hsa-miR-34c-3p_st	0.0018037	26	5	4.9
38	hsa-miR-328_st	0.001704	40	15	2.61
39	hsa-miR-221-star_st	0.0014143	138	41	3.39
40	hsa-miR-122_st	0.0011906	3033	12	247.92
41	hsa-miR-193a-5p_st	0.0010923	698	218	3.2
42	hsa-miR-4267_st	0.0008204	4	2	1.8
43	hsa-miR-137_st	0.0007596	11	2	4.99
44	hsa-miR-146b-3p_st	0.0001426	58	8	6.95

4. 원발성 간내담도암 (intrahepatic cholangiocarcinoma) 와 췌장암의 감별

-기술의 원천성: 원발성 간내담도암 (intrahepatic cholangiocarcinoma) 와 발생학적으로 유사하면서 간에 흔히 전이를 일으키는 암으로 췌장암이 있는데, 이 경우에는 두 암 모두 특이적인 면역염색 마커가 존재하지 않기 때문에 분화가 나쁜 생검조직인 경우 감별진단이 어려운 점을 감안할 때 본 기술의 원천성이 매우 높다고 판단됨.

-연구 내용 및 결과:

원발성 간내담도암으로 진단된 동결조직과 원발성 췌장암으로 진단된 동결조직을 microRNA profiling 한 후 F-test 로 differentially expressed microRNA (feature selection $P < 0.01$) 동정

동정된 microRNA 를 기반으로, compound covariate predictor (CCP), linear discriminant analysis (LDA), nearest neighbor (NN), nearest centroid (NC), support vector machine (SVM) 등 machine learning algorithm 을 이용한 조직 기원에 대한 predictor 생성

predictor 를 training set 에 대입하여 leave-one-out cross validation 을 시행한 결과 다음과 같이 담도암과 췌장암을 유의하게 ($p < 0.05$) 구분하는 결과를 얻음

the compound covariate predictor has p-value of < 0.01

the diagonal linear discriminant analysis classifier has p-value of 0.01

the 1-nearest neighbor classifier has p-value of < 0.01

the 3-nearest neighbors classifier has p-value of 0.03

the nearest centroid classifier has p-value of < 0.01

the support vector machines classifier has p-value of < 0.01

이같은 결과를 토대로, 가장 cross validation accuracy 가 높은 predictor 인 1-nearest neighbor 를 validation set 에 적용하였을 때 전이병소에서 원발부위 예측정확도 (accuracy) 100 % 의 결과를 얻음

아래에 differential microRNA를 정리함 (Table 4)

Table 4. microRNAs differentially expressed between intrahepatic cholangiocarcinoma and pancreatic cancers at feature selection $P < 0.01$

	UniqueID	p	Cholangio	Pancreas	Cholangio/Panc
1	hsa-miR-134_st	9.00E-07	66	307	0.22
2	hsa-miR-649_st	3.10E-06	2	3	0.72
3	hsa-miR-485-5p_st	1.65E-05	5	47	0.12
4	hsa-miR-95_st	2.55E-05	2	13	0.15
5	hsa-miR-199b-5p_st	3.72E-05	5	118	0.045
6	hsa-miR-379_st	0.0001212	88	371	0.24
7	hsa-let-7a_st	0.0001289	14629	20491	0.71
8	hsa-miR-487b_st	0.0001853	165	605	0.27
9	hsa-miR-99a_st	0.0002191	966	3378	0.29
10	hsa-let-7c_st	0.0002722	11497	18690	0.62

11	hsa-miR-218_st	0.0002762	2	11	0.21
12	hsa-miR-101-star_st	0.0003129	2	4	0.47
13	hsa-miR-127-5p_st	0.0004191	3	27	0.13
14	hsa-miR-376a_st	0.0004757	4	26	0.17
15	hsa-miR-154_st	0.0005028	13	132	0.1
16	hsa-miR-382_st	0.0005796	100	470	0.21
17	hsa-miR-195_st	0.0005968	1549	6630	0.23
18	hsa-miR-296-3p_st	0.0006763	10	26	0.4
19	hsa-miR-1184_st	0.0007277	3	6	0.56
20	hsa-miR-299-3p_st	0.0008344	3	27	0.13
21	hsa-let-7g_st	0.0010591	1642	3804	0.43
22	hsa-miR-493-star_st	0.0016942	3	13	0.2
23	hsa-miR-323-3p_st	0.0018033	2	6	0.4
24	hsa-miR-873_st	0.0018097	2	3	0.59
25	hsa-miR-129-5p_st	0.0019289	6	23	0.27
26	hsa-miR-524-5p_st	0.0022471	2	2	0.75
27	hsa-let-7g-star_st	0.0025719	2	8	0.32
28	hsa-miR-654-3p_st	0.0026361	14	82	0.17
29	hsa-miR-497_st	0.0027957	125	793	0.16
30	hsa-miR-556-3p_st	0.0031352	2	2	0.85
31	hsa-miR-381_st	0.0031819	12	110	0.11
32	hsa-miR-4326_st	0.0032918	2	3	0.66
33	hsa-miR-495_st	0.0036713	15	39	0.38
34	hsa-miR-433_st	0.0038627	7	47	0.14
35	hsa-miR-370_st	0.0039765	13	49	0.27
36	hsa-miR-217_st	0.0039837	5	1661	0.0029
37	hsa-miR-514_st	0.0040665	2	2	0.85
38	hsa-miR-376c_st	0.00415	47	255	0.18
39	hsa-miR-493_st	0.0042214	10	50	0.19
40	hsa-miR-383_st	0.0045287	3	12	0.24
41	hsa-miR-1262_st	0.0049393	2	4	0.63
42	hsa-miR-3179_st	0.0049664	2	3	0.68
43	hsa-miR-299-5p_st	0.005231	14	39	0.36
44	hsa-let-7f_st	0.0057574	1523	3918	0.39
45	hsa-miR-148a_st	0.0067638	94	2138	0.044
46	hsa-miR-367_st	0.0068946	2	2	0.75
47	hsa-miR-204_st	0.0069095	3	7	0.41
48	hsa-miR-27b_st	0.0070077	3345	7720	0.43
49	hsa-miR-26b_st	0.0073997	74	168	0.44
50	hsa-miR-551b_st	0.0076196	2	17	0.14
51	hsa-miR-200c-star_st	0.0078546	5	20	0.23
52	hsa-miR-127-3p_st	0.0081349	400	1278	0.31
53	hsa-miR-1296_st	0.0084588	8	17	0.46
54	hsa-miR-411_st	0.0085433	21	100	0.21
55	hsa-miR-125b-2-star_st	0.0086076	24	85	0.28
56	hsa-miR-4269_st	0.0089764	8	49	0.17
57	hsa-miR-377-star_st	0.0089911	4	17	0.26
58	hsa-miR-338-3p_st	0.0092294	3	13	0.22
59	hsa-miR-200a_st	0.0092698	556	2127	0.26
60	hsa-miR-522-star_st	0.0094225	2	2	0.79
61	hsa-miR-432_st	0.009437	86	290	0.29
62	hsa-miR-337-5p_st	0.0098492	16	91	0.17
63	hsa-miR-411-star_st	0.0099141	3	7	0.47
64	hsa-miR-126_st	0.009945	3948	6584	0.6
65	hsa-miR-1979_st	0.0092898	1825	761	2.4

66	hsa-miR-222_st	0.0092629	9414	3107	3.03
67	hsa-miR-4267_st	0.0085963	4	2	1.87
68	hsa-miR-221_st	0.0072063	10681	4744	2.25
69	hsa-miR-4309_st	0.0068929	3	2	1.19
70	hsa-miR-92a-1-star_st	0.0066237	24	6	4.21
71	hsa-miR-17_st	0.0064377	6342	3837	1.65
72	hsa-miR-941_st	0.0060483	48	7	6.66
73	hsa-miR-1263_st	0.0058302	7	3	2.2
74	hsa-miR-1224-3p_st	0.0056457	5	3	1.66
75	hsa-miR-664_st	0.0052639	11	5	2.19
76	hsa-miR-1909-star_st	0.0046377	37	16	2.27
77	hsa-miR-3201_st	0.004455	130	22	6.02
78	hsa-miR-3166_st	0.0042363	5	3	1.73
79	hsa-miR-4317_st	0.0038599	50	23	2.18
80	hsa-miR-4294_st	0.0036507	4	2	1.48
81	hsa-miR-3139_st	0.0032782	2	2	1.25
82	hsa-miR-92b_st	0.0025228	452	176	2.56
83	hsa-miR-423-5p_st	0.001848	722	357	2.02
84	hsa-miR-425_st	0.0017869	3631	1202	3.02
85	hsa-miR-423-3p_st	0.001681	1577	873	1.81
86	hsa-miR-106a_st	0.0015595	5554	3292	1.69
87	hsa-miR-150-star_st	0.0009073	92	41	2.23
88	hsa-miR-28-3p_st	0.0005166	1125	674	1.67
89	hsa-miR-634_st	0.0004145	3	2	1.57
90	hsa-miR-449b-star_st	0.0003493	6	3	2.43
91	hsa-miR-122_st	0.0002058	3033	7	459.31
92	hsa-miR-1973_st	6.08E-05	228	58	3.9

5. Prediction of tissue of origin of intra-abdominal adenocarcinomas of unknown primary

-기술의 원천성: 원발성 간내담도암 (intrahepatic cholangiocarcinoma) 은 전술한 대로 특이적인 면역염색 마커가 존재하지 않기 때문에 분화가 나쁜 생검조직인 경우 전이성 선암과의 감별진단이 어려운 경우가 있음. 따라서 원발암과 전이성 선암과의 감별이 중요한 반면, 또한 전이암의 경우 원발부위가 어디인지 예측하는 것이 항암제 선택 등에 있어서 매우 중요하나, 많은 암의 경우 특이한 면역 염색 표지자가 존재하지 않는 것이 현실임.

따라서 본 연구자는 복부에 생기는 흔한 원발암들의 tissue of origin을 예측하는 도구를 개발하는 쪽으로 분석을 진행하였음.

-본 분석의 training set 에 사용된 intraabdominal primary tumor 들은 다음과 같음

간내담도암, 위장관암 (위암, 대장암), 췌장암, 난소암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암

-본 분석의 validation set 에는 liver metastasectomy 검체가 사용되었음

-training set 에서의 leave-one-out cross validation 결과, feature selection $p < 0.001$ 에서 아래와 같이 명확히 원발암들끼리 감별하였으며

the 1-nearest neighbor classifier has p-value of < 0.01

the 3-nearest neighbors classifier has p-value of < 0.01

the nearest centroid classifier has p-value of < 0.01

가장 cross validation accuracy 가 높은 predictor 인 nearest centroid 를 validation set 에 적용하였을 때 전이병소에서의 원발부위 예측정확도 (accuracy) 83.3 % 의 결과를 얻음

아래에 복부 호발암의 differential microRNA 를 표로 정리하여 제시하였음 (Table 5)

Table 5. microRNAs differentially expressed among common intraabdominal adenocarcinomas at feature selection $P < 0.01$

	miR	p	Cholangio	GI tract	Pancreas	Endometrium	Ovary	Prostate	RCC
1	hsa-miR-1_st	< 0.001	2	3	3	2	2	154	3
2	hsa-miR-133a_st	< 0.001	6	11	7	3	4	341	11
3	hsa-miR-133b_st	< 0.001	4	5	4	3	3	145	7
4	hsa-miR-139-3p_st	< 0.001	4	6	12	4	5	22	74
5	hsa-miR-141_st	< 0.001	26	711	1,735	2,150	703	1,709	5
6	hsa-miR-192-star_st	< 0.001	143	581	85	18	6	3	146
7	hsa-miR-192_st	< 0.001	4,316	$\frac{13,17}{2}$	4,948	730	262	250	5,426
8	hsa-miR-194-star_st	< 0.001	23	250	23	7	3	4	34
9	hsa-miR-194_st	< 0.001	7,339	$\frac{19,04}{9}$	5,780	1,462	663	555	8,017

10	hsa-miR-200c-star_st	< 0.001	5	29	20	41	50	15	2
11	hsa-miR-200c_st	< 0.001	2,418	16,823	16,058	20,656	23,337	12,898	115
12	hsa-miR-204_st	< 0.001	3	3	7	4	7	15	273
13	hsa-miR-216a_st	< 0.001	3	3	566	2	2	2	5
14	hsa-miR-216b_st	< 0.001	12	10	948	8	11	9	7
15	hsa-miR-217_st	< 0.001	5	4	1,661	3	6	4	7
16	hsa-miR-139-5p_st	< 0.001	159	65	186	52	96	607	1,045
17	hsa-miR-375_st	< 0.001	40	1,816	8,223	241	55	4,685	6
18	hsa-miR-425_st	< 0.001	3,631	4,046	1,202	3,859	3,621	1,056	1,208
19	hsa-miR-509-3p_st	< 0.001	3	6	5	11	975	7	17
20	hsa-miR-126_st	< 0.001	3,948	7,006	6,584	4,330	3,630	4,920	12,276
21	hsa-miR-509-3-5p_st	< 0.001	3	3	3	5	359	3	7
22	hsa-miR-30c-2-star_st	< 0.001	156	13	124	80	120	75	462
23	hsa-miR-149_st	< 0.001	119	32	123	157	451	1,099	98
24	hsa-let-7e-star_st	< 0.001	5	3	7	8	18	8	17
25	hsa-miR-196b_st	< 0.001	3	38	5	131	5	231	156
26	hsa-miR-513a-5p_st	< 0.001	3	5	10	8	245	4	5
27	hsa-miR-363-star_st	< 0.001	3	2	2	3	3	24	4
28	hsa-miR-137_st	< 0.001	11	2	3	2	2	2	2
29	hsa-miR-513c_st	< 0.001	2	2	3	3	132	2	2
30	hsa-miR-510_st	< 0.001	3	3	3	3	95	3	3
31	hsa-miR-508-5p_st	< 0.001	3	2	2	2	95	3	2
32	hsa-miR-1246_st	< 0.001	340	723	92	334	209	306	22
33	hsa-miR-514b-5p_st	< 0.001	5	6	4	10	263	5	8
34	hsa-miR-205_st	< 0.001	39	5	8	677	227	9,024	4
35	hsa-miR-10b-star_st	< 0.001	4	15	12	45	110	30	163
36	hsa-miR-30a_st	< 0.001	3,015	859	3,778	2,862	2,693	3,302	8,951
37	hsa-miR-3175_st	< 0.001	80	310	87	84	107	81	29
38	hsa-miR-205-star_st	< 0.001	3	2	2	2	2	6	2
39	hsa-miR-134_st	< 0.001	66	82	307	45	125	97	34
40	hsa-miR-143-star_st	< 0.001	26	59	51	34	19	405	133
41	hsa-miR-125a-5p_st	< 0.001	5,472	2,665	4,813	6,165	8,845	6,986	8,382
42	hsa-miR-187_st	< 0.001	9	3	14	89	415	137	29
43	hsa-miR-199b-5p_st	< 0.001	5	20	118	46	26	29	3
44	hsa-miR-196b-star_st	< 0.001	3	13	3	46	5	40	44
45	hsa-miR-584_st	< 0.001	101	83	20	10	10	7	51
46	hsa-miR-552_st	< 0.001	2	71	2	4	2	2	2
47	hsa-miR-215_st	< 0.001	17	495	21	6	3	3	29
48	hsa-miR-30a-star_st	< 0.001	504	42	402	318	427	507	1,296
49	hsa-miR-130b_st	< 0.001	1,248	1,459	2,447	892	978	235	370
50	hsa-miR-506_st	< 0.001	3	2	2	3	63	2	3
51	hsa-miR-191_st	< 0.001	10,984	10,809	8,506	13,595	12,703	7,274	7,899
52	hsa-miR-200b_st	< 0.001	1,203	5,381	2,591	3,030	3,273	2,366	865
53	hsa-miR-99b_st	< 0.001	3,262	1,938	3,107	4,231	6,098	3,480	4,620
54	hsa-miR-30c_st	< 0.001	3,639	1,761	3,630	3,292	4,764	3,706	6,677
55	hsa-miR-509-5p_st	< 0.001	2	3	2	3	103	2	3
56	hsa-miR-196a_st	< 0.001	40	403	12	15	17	12	824
57	hsa-miR-513b_st	< 0.001	2	2	3	3	60	2	2
58	hsa-miR-539_st	< 0.001	3	3	9	2	3	2	2
59	hsa-miR-382_st	< 0.001	100	156	470	58	149	91	35
60	hsa-miR-363_st	< 0.001	44	20	47	141	121	1,727	276
61	hsa-miR-143_st	< 0.001	4,887	8,894	9,203	5,960	4,438	18,015	13,849
62	hsa-miR-99b-star_st	< 0.001	98	53	101	178	260	132	209

63	hsa-miR-127-3p_st	< 0.001	400	414	1,278	236	884	443	168
64	hsa-miR-616-star_st	< 0.001	4	3	3	4	3	4	6
65	hsa-miR-622_st	< 0.001	9	44	4	5	5	4	3
66	hsa-miR-10b_st	< 0.001	155	336	252	609	1,407	816	1,699
67	hsa-let-7c-star_st	< 0.001	2	2	4	3	4	18	5
68	hsa-miR-7_st	< 0.001	17	69	142	16	19	4	5
69	hsa-miR-93_st	< 0.001	4,113	6,311	2,954	8,108	6,619	2,867	4,054
70	hsa-miR-504_st	< 0.001	7	5	6	11	12	103	66
71	hsa-miR-29c_st	< 0.001	90	97	450	123	71	675	500
72	hsa-miR-18a-star_st	< 0.001	59	82	20	59	65	6	27
73	hsa-miR-1912_st	< 0.001	2	2	3	2	2	7	3
74	hsa-miR-487b_st	< 0.001	165	133	605	69	183	257	72
75	hsa-miR-200b-star_st	< 0.001	390	1,555	564	589	768	721	207
76	hsa-miR-508-3p_st	< 0.001	2	2	2	2	50	2	2
77	hsa-miR-25-star_st	< 0.001	42	99	26	85	78	22	49
78	hsa-miR-885-5p_st	< 0.001	44	14	10	52	171	23	95
79	hsa-miR-30e-star_st	< 0.001	58	34	106	91	90	138	171
80	hsa-miR-324-3p_st	< 0.001	182	190	187	233	234	399	366
81	hsa-miR-542-5p_st	< 0.001	7	12	25	15	22	6	89
82	hsa-miR-424_st	< 0.001	3	4	7	6	6	3	43
83	hsa-miR-203_st	< 0.001	121	2,229	293	571	1,315	819	39
84	hsa-miR-181a-2-star_st	< 0.001	204	57	202	231	142	65	246
85	hsa-miR-27b_st	< 0.001	3,345	3,468	7,720	3,881	3,016	9,072	5,926
86	hsa-miR-99a-star_st	< 0.001	2	3	6	4	5	36	10
87	hsa-miR-3195_st	< 0.001	223	156	174	178	96	932	168
88	hsa-miR-492_st	< 0.001	19	25	3	7	7	4	3
89	hsa-let-7e_st	< 0.001	4,731	2,567	6,447	7,266	8,992	8,952	8,268
90	hsa-miR-183-star_st	< 0.001	26	41	33	96	88	13	9
91	hsa-miR-494_st	< 0.001	528	882	1,067	377	438	311	179
92	hsa-miR-20b-star_st	< 0.001	6	3	3	9	9	68	8
93	hsa-miR-489_st	< 0.001	28	46	48	114	84	13	685
94	hsa-miR-26b_st	< 0.001	74	76	168	135	154	302	315
95	hsa-miR-381_st	< 0.001	12	25	110	9	26	34	7
96	hsa-miR-485-5p_st	< 0.001	5	8	47	6	19	14	4
97	hsa-miR-183_st	< 0.001	144	215	311	579	547	190	40
98	hsa-miR-1270_st	< 0.001	5	6	8	9	31	6	83
99	hsa-miR-663b_st	< 0.001	33	109	14	40	39	37	9
100	hsa-miR-200a-star_st	< 0.001	80	411	100	165	162	98	65
101	hsa-miR-193a-5p_st	< 0.001	698	218	323	342	240	494	521
102	hsa-miR-615-3p_st	< 0.001	9	9	8	13	24	7	92
103	hsa-miR-514_st	< 0.001	2	2	2	2	15	2	3
104	hsa-miR-122_st	< 0.001	3,033	12	7	9	5	6	184
105	hsa-miR-433_st	< 0.001	7	9	47	5	21	14	5
106	hsa-miR-30c-1-star_st	< 0.001	12	12	21	18	17	26	51
107	hsa-miR-518c-star_st	< 0.001	4	4	4	3	3	6	4
108	hsa-miR-383_st	< 0.001	3	4	12	7	5	29	3
109	hsa-miR-182_st	< 0.001	1,203	1,465	1,825	3,761	2,576	1,288	275
110	hsa-miR-493-star_st	< 0.001	3	3	13	3	6	3	2
111	hsa-miR-129-3p_st	< 0.001	4	4	23	3	5	2	3
112	hsa-miR-370_st	< 0.001	13	22	49	12	30	22	9
113	hsa-miR-449a_st	< 0.001	3	3	3	129	81	3	3
114	hsa-miR-654-3p_st	< 0.001	14	12	82	9	35	24	8
115	hsa-miR-25_st	< 0.001	1,537	3,065	1,340	2,730	2,560	1,354	1,593
116	hsa-miR-625_st	< 0.001	660	592	301	241	635	137	197
117	hsa-miR-449c_st	< 0.001	3	2	3	89	64	2	2

118	hsa-miR-140-3p_st	< 0.001	1,838	2,092	1,760	1,084	1,893	1,827	4,729
119	hsa-miR-154-star_st	< 0.001	3	3	9	3	5	2	2
120	hsa-miR-934_st	0.0001	4	5	5	10	26	5	2
121	hsa-miR-328_st	0.0001	40	15	28	33	36	63	64
122	hsa-miR-409-3p_st	0.0001	172	134	462	87	190	105	78
123	hsa-miR-379_st	0.0001	88	97	371	61	120	165	44
124	hsa-miR-15b_st	0.0001	4,134	3,878	1,522	3,217	4,076	1,926	2,180
125	hsa-miR-140-5p_st	0.0001	86	85	163	121	94	148	660
126	hsa-miR-125a-3p_st	0.0001	58	45	59	92	135	83	118
127	hsa-miR-202_st	0.0001	3	4	4	4	36	4	5
128	hsa-miR-125b-2-star_st	0.0001	24	17	85	68	54	600	133
129	hsa-miR-449b_st	0.0001	3	3	3	104	76	3	4
130	hsa-miR-574-3p_st	0.0001	2,116	1,449	1,753	1,120	2,339	3,190	1,250
131	hsa-miR-323-3p_st	0.0001	2	3	6	3	4	3	2
132	hsa-miR-429_st	0.0001	13	122	56	91	90	43	31
133	hsa-miR-195-star_st	0.0001	6	5	13	7	13	28	36
134	hsa-miR-377-star_st	0.0001	4	6	17	4	13	6	4
135	hsa-miR-424-star_st	0.0001	160	145	186	127	266	44	539
136	hsa-miR-34a-star_st	0.0001	54	40	76	103	72	51	190
137	hsa-miR-154_st	0.0001	13	21	132	10	38	38	11
138	hsa-miR-1293_st	0.0001	11	3	3	3	3	3	3
139	hsa-miR-345_st	0.0001	187	225	181	467	686	248	466
140	hsa-miR-24-1-star_st	0.0002	4	3	9	5	4	16	11
141	hsa-miR-4267_st	0.0002	4	2	2	2	2	3	3
142	hsa-miR-432_st	0.0002	86	75	290	39	110	109	32
143	hsa-miR-409-5p_st	0.0002	26	29	75	15	41	16	12
144	hsa-miR-1271_st	0.0002	263	92	179	72	116	213	342
145	hsa-miR-941_st	0.0002	48	36	7	18	51	9	25
146	hsa-miR-1539_st	0.0002	4	4	4	4	4	9	4
147	hsa-miR-455-5p_st	0.0002	25	35	115	91	36	81	380
148	hsa-miR-758_st	0.0002	3	3	9	3	6	2	2
149	hsa-miR-376a_st	0.0002	4	6	26	4	18	5	4
150	hsa-miR-15a_st	0.0002	698	1,020	1,116	1,230	616	1,401	1,890
151	hsa-miR-148a_st	0.0002	94	616	2,138	409	302	1,075	338
152	hsa-miR-124_st	0.0002	3	3	6	3	6	6	26
153	hsa-miR-1973_st	0.0003	228	580	58	76	198	158	117
154	hsa-miR-887_st	0.0003	5	6	12	6	11	26	23
155	hsa-miR-378_st	0.0003	1,218	2,745	967	767	2,330	2,009	1,706
156	hsa-miR-200a_st	0.0003	556	3,264	2,127	2,195	1,781	1,610	1,055
157	hsa-miR-127-5p_st	0.0003	3	5	27	5	11	5	4
158	hsa-miR-34a_st	0.0003	1,060	1,145	1,930	2,498	1,402	2,024	3,136
159	hsa-miR-101_st	0.0003	4	5	8	6	8	7	17
160	hsa-miR-28-5p_st	0.0003	1,418	1,503	943	860	932	1,806	1,087
161	hsa-miR-3166_st	0.0003	5	3	3	4	3	4	4
162	hsa-miR-92b_st	0.0003	452	286	176	642	646	363	311
163	hsa-miR-106b-star_st	0.0003	278	387	146	370	391	118	149
164	hsa-miR-1826_st	0.0003	17,208	13,666	9,978	12,653	10,401	6,732	8,031
165	hsa-miR-29c-star_st	0.0004	19	24	66	33	34	110	110
166	hsa-miR-497_st	0.0004	125	286	793	321	378	1,386	1,205
167	hsa-miR-29b-2-star_st	0.0004	129	107	176	106	127	452	278
168	hsa-miR-10a-star_st	0.0004	12	21	15	68	12	3	27
169	hsa-miR-1183_st	0.0004	10	21	18	15	8	21	7
170	hsa-miR-299-3p_st	0.0004	3	7	27	6	11	4	4
171	hsa-miR-767-3p_st	0.0004	2	3	2	2	2	3	2

172	hsa-miR-22-star_st	0.0004	47	36	77	53	26	34	95
173	hsa-miR-147b_st	0.0005	2	7	4	2	2	3	2
174	hsa-miR-1290_st	0.0005	38	54	6	35	28	24	3
175	hsa-miR-181c_st	0.0005	139	69	132	102	80	42	174
176	hsa-miR-4324_st	0.0005	5	3	7	5	6	23	6
177	hsa-miR-34c-3p_st	0.0006	26	5	15	52	49	18	12
178	hsa-miR-210_st	0.0006	1,872	488	298	929	1,047	248	2,727
179	hsa-miR-665_st	0.0006	28	93	37	51	32	53	17
180	hsa-miR-181b_st	0.0006	2,858	1,425	1,703	2,164	1,676	688	2,143
181	hsa-miR-26a_st	0.0006	14,952	14,432	19,628	17,540	18,879	17,668	20,106
182	hsa-miR-30e_st	0.0006	190	301	607	461	256	792	1,014
183	hsa-miR-592_st	0.0007	2	15	5	10	4	2	14
184	hsa-miR-340_st	0.0007	3	3	6	6	5	3	12
185	hsa-miR-485-3p_st	0.0007	5	5	10	4	10	6	4
186	hsa-miR-93-star_st	0.0007	124	123	86	213	231	67	164
187	hsa-miR-130a_st	0.0007	1,116	849	1,526	2,120	2,722	2,013	2,200
188	hsa-miR-10a_st	0.0007	693	1,186	797	2,505	345	210	1,012
189	hsa-miR-377_st	0.0008	2	2	5	2	4	3	2
190	hsa-miR-369-5p_st	0.0008	2	2	5	2	4	2	2
191	hsa-miR-1254_st	0.0008	12	13	9	18	22	11	6
192	hsa-miR-92a-2-star_st	0.0008	2	2	2	2	2	4	2
193	hsa-miR-181a_st	0.0009	5,551	3,162	4,341	4,193	3,644	2,127	5,824
194	hsa-miR-195_st	0.0009	1,549	2,830	6,630	2,251	3,283	8,961	7,576
195	hsa-miR-548q_st	0.0009	6	8	14	8	15	16	25
196	hsa-miR-378c_st	0.0009	783	1,577	614	442	1,395	1,207	1,098
197	hsa-miR-431-star_st	0.0009	2	3	4	2	6	3	2
198	hsa-miR-1244_st	0.0009	67	139	57	70	68	38	24
199	hsa-miR-188-5p_st	0.0009	14	59	19	50	45	18	71
200	hsa-miR-551a_st	0.0009	3	4	4	5	12	3	3
201	hsa-miR-3200_st	0.0010	6	14	8	22	40	8	21

3. 연구결과 고찰 및 결론

- microRNA profile 을 이용한 원발불명암의 감별진단 시도는 국제적으로 계속 있어 왔으나, 아시아에 흔한 원발성 간내담도암을 비롯하여 간으로 흔히 전이를 유발하는 위암, 췌장암 등에 대한 microRNA profile 데이터는 충분하지 않았기 때문에 임상적 unmet need 가 있었음 [ref 1]
- 본 연구는, 복부에 생기는 한국인에 흔한 원발암 (간내담도암, 위장관암 (위암, 대장암), 췌장암, 난소암, 자궁내막암, 신장암, 전립선암)의 통합적인 microRNA database를 생성하였다는 의의가 크며, 그 결과 tissue of origin 간 differentially expressed microRNA (n=201) 를 동정, 이를 기반으로 nearest centroid 예측모델을 생성하고 validation set (liver metastasectomy, 간전이병소)에 적용하였을 때 전이병소에서의 원발부위 예측정확도 (accuracy) 83.3 % 의 고무적인 예측력을 보여주었음
- 보다 높은 원발부위 예측정확도를 위해, primary tumor profiling data를 추가생성하여 database를 확장시킬 필요가 있겠음.
- custom array 형식의 intrahepatic adenocarcinoma of unknown primary 의 microRNA 기반 원발부위 예측 도구는 상용화 개발까지도 가능할 것으로 판단됨. 이를 위해, normal stromal contamination 이 많은 생검조직에서의 추가검증을 위한 후속 과제를 요청드립니다

4. 연구성과 및 목표달성도

(1) 연구성과

- 과제시작시점부터 과제종료시점까지의 연구성과(학술지 게재, 학회발표, 학위논문, 산업재산권 출원·등록, 워크샵 또는 심포지움 개최, 전시회 참가, 임상응용, 기술성과 이전, 벤처 창업 등의 실적)를 기재하되, 본 과제와 관련성이 있는 성과에 한하여 기재
 - ※ 논문, 특허성과는 과제 시작시점이후 게재 신청 또는 출원된 실적만 기재.
 - 다만, 후속과제의 경우는 예외

가. 국내 및 국제 전문학술지 논문 게재 및 신청

논문명	저자 (저자구분 ¹⁾)	저널명(I.F.)	Year; Vol(No):Page	구분 ²⁾	지원과제번호 ³⁾

1) 저자구분 : 교신, 제1, 공동

2) 구분 : 국내, 국내 SCI, 국내 SCIE, 국외, 국외SCI, 국외SCIE 등

3) 지원과제번호(Acknowledgement)

- 과제번호를 연차 표시(-1, -2, -3 등)를 생략하고 7자리로 기재하고, 과제와 관련성은 있으나 불가피하게 Acknowledgement가 누락된 경우에는 '없음'으로 기재

나. 국내 및 국제 학술대회 논문 발표

논문명	저자	학술대회명	지역 ¹⁾	지원과제번호

1) 지역 : 국내, 국외

다. 산업재산권

구분 ¹⁾	특허명	출원인	출원국	출원번호

1) 구분 : 발명특허, 실용신안, 의장등록 등

(2) 목표달성도

가. 연구목표의 달성도

- 사업목표에 대한 달성내용 및 관련분야 기술발전예의 공헌도 등을 기술
- 달성도(%)는 연차별목표대비 당해연도 달성도 및 최종목표대비 당해연도까지의 누적 달성도를 반드시 기입

최종목표	연차별목표		달성내용	달성도(%)	
				연차	최종
	1차년도	microRNA 분석 방법론 확립	microRNA 분석 방법론 확립	100%	100%
		국내 호발암 (선암)의 원발조직 확보	국내 호발암 (선암) 10 여개 이상 장기의 원발암 조직 확보 및 microRNA profiling 개시		
	2차년도	원 발 부 위 불 명 전이암의 원발부위 예측을 위한 microRNA profile 동정	대표적인 원발부위 (primary tumor) 10 여개 이상 장기의 종양조직에 대한 microRNA profile database를 구축하고, 전이병소조직 검체에 대한 microRNA 발현양상의 microarray 검증	75%	75%

나. 평가의 착안점에 따른 목표달성도에 대한 자체평가

평가의 착안점	자 체 평 가
대표적인 원발부위 (primary tumor) 10 여개 이상 장기의 종양조직에 대한 microRNA profile	연구기간 및 연구예산이 축소되면서, 과제 진행에 다소의 어려움이 있긴 하였으나,

database를 구축하고, 전이병소조직 검체에 대한 microRNA 발현양상의 microarray 검증	proof-of-concept을 보여주는 결과를 도출

5. 연구결과의 활용계획

(1) 연구종료 2년후 예상 연구성과

- 연구종료 2년후까지 연구사업 결과로 발생할 것으로 예상되는 성과, 즉 학술지 게재, 산업재산권 등을 단계별로 다음의 양식에 의거하여 작성함. 학술지 게재는 게재 예상 학술지 명과 Impact Factor 등을 기재함
- 연구사업의 내용이 논문이나 산업재산권과 연결되기 힘든 과제의 경우, 자유 형식으로 예상연구성과 및 활용정도를 기재하되 최대한 계량화할 것

예) DB 몇 건 구축완료. OOO 시스템 구축 및 OO사업 완료

구 분	건 수	비 고
학술지 논문 게재	1	게재 예상 전문학술지명, Cancer res
산업재산권 등록	1	특허 등록 예상 국가: PCT 예상 특허명: microRNA profiles for prediction of tissue origin of intrahepatic adenocarcinoma of unknown primary
기 타		

(2) 연구성과의 활용계획

○ 면역염색법 등으로 정확히 감별되지 않는 원발암 간 (예를 들어, 원발성 간내담도암과 췌장암 간의 감별 등) 감별진단 도구 개발에 활용될 수 있음

○ 국제 경쟁력 제고를 위하여, 보다 큰 규모의 추가 후속 intrahepatic adenocarcinoma of unknown primary 연구의 필요성

6. 참고문헌

1. Beck H, Rodriguez-Paris J, Zehnder J. Evaluation of a gene expression microarray-based assay to determine tissue type of origin on a diverse set of 49 malignancies. Am J Surg Pathol 2011;35:1030-1037.